АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Применение антиаритмических средств у пожилых пациентов. Препараты III и IV классов по классификации Вогана-Вильямса

Елена Андреевна Ушкалова^{1*}, Сергей Кенсаринович Зырянов¹, Карина Эдуардовна Затолочина¹, Антон Павлович Переверзев¹, Наталья Александровна Чухарева²

- 1 Российский университет дружбы народов. Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
- ² Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Россия 117997, Москва, ул. Опарина, 4

Эффективность антиаритмических препаратов у пожилых аналогична таковой у более молодых пациентов. Однако данные в отношении «очень пожилых» пациентов крайне ограничены. Вследствие возрастных изменений фармакокинетики, наличия сопутствующих заболеваний и лекарственных взаимодействий пожилые пациенты более уязвимы в отношении нежелательных реакций антиаритмических препаратов. Амиодарон в связи с высоким риском несердечных побочных эффектов не является препаратом выбора у пожилых пациентов. Другие препараты III класса следует назначать пожилым с большой осторожностью при тщательном наблюдении за лечением. Дилтиазем и верапамил не следует применять у лиц пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью III-IV класса по Нью-Йоркской классификации, а также одновременно с β-адреноблокаторами.

Ключевые слова: антиаритмические препараты III и IV классов, пожилые пациенты.

Для цитирования: Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э., Переверзев А.П., Чухарева Н.А. Применение антиаритмических средств у пожилых пациентов. Препараты III и IV классов по классификации Вогана-Вильямса. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):603-609. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-603-609

Antiarrhythmic Drugs Use in Elderly Patients. Vaughan Williams Class III and IV Drugs

Elena A. Ushkalova^{1*}, Sergey K. Zyryanov¹, Karina E. Zatolochina¹, Anton P. Pereverzev¹, Natalya A. Chukhareva²

- ¹ People's Friendship University of Russia. Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia
- ² Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov. Academika Oparina ul. 4, Moscow, 117997 Russia

The effectiveness of antiarrhythmic drugs in the elderly is similar to that in younger patients. However data for "the very elderly" are lacking. Elderly patients are more vulnerable to adverse drug reactions (ADRs) because of age-related changes of pharmacokinetics, co-morbidity and drug interactions. Amioadarone is not considered as the drug of choice in elderly patients because of the high risk of serious ADRs. Other class III drugs should be prescribed to the elderly with great caution under close monitoring of the treatment. Diltiazem and verapamil should not be used in elderly patients with NYHA class III-IV heart failure and should not be combined with β -blockers.

Keywords: class III and IV antiarrhythmic drugs, elderly patients.

For citation: Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Zatolochina K.E., Pereverzev A.P., Chukhareva N.A. Antiarrhythmic Drugs Use in Elderly Patients. Vaughan Williams Class III and IV Drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):603-609. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-603-609

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): eushk@yandex.ru

Антиаритмические препараты III класса

Среди препаратов III класса наиболее широкое применение получил амиодарон, частота назначений которого достигает почти четверти от общего числа назначений антиаритмических препаратов [1,2]. Амиодарон эффективен при широком спектре сердечных

аритмий и считается самым эффективным препаратом для поддержания синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [3]. К его достоинствам относятся низкий проаритмогенный потенциал и отсутствие существенного отрицательного инотропного эффекта у пациентов с застойной сердечной недостаточ-

Received / Поступила: 06.07.2016 Accepted / Принята в печать: 27.07.2016 ностью [4]. Применение амиодарона не ассоциируется с повышенной смертностью, в том числе у пациентов с выраженными структурными изменениями сердца [5], а в недавно проведенном мета-анализе 24-х рандомизированных и псевдорандомизированных исследований (n=9997) было сделано заключение о наличии доказательств низкого/умеренного качества, подтверждающих способность амиодарона снижать внезапную сердечную смерть, а также смертность от всех причин и сердечно-сосудистых причин [6]. Однако применение амиодарона у пациентов пожилого возраста ограничивают его побочные эффекты и клинически значимые последствия лекарственных взаимодействий.

Кардиальные нежелательные реакции (HP), такие как нарушение атриовентрикулярной проводимости, удлинение интервала QT с развитием аритмии torsades de pointes, при применении амиодарона встречаются редко [7, 8]. Наибольшее беспокойство вызывают его некардиальные эффекты, многие из которых обусловлены наличием в структуре препарата йода.

Развитию НР в пожилом возрасте способствует относительное увеличение жировой ткани, приводящее к повышению распределения высоколипофильных препаратов, к которым относится амиодарон. Очень длительный период полувыведения (20-55 дней) и выраженная кумуляция в органах (печени, легких и селезенке) и в жировой ткани осложняет их коррекцию, применение препарата в нагрузочных дозах, а также перевод больного с амиодарона на другой препарат [9].

Серьезные НР амиодарона включают в себя микроотложения в эпителии роговицы, которые, согласно результатам большого систематического обзора, встречаются с частотой >90%, нейропатию/неврит зрительного нерва (≤1-2%), фотосенсибилизацию (25-75%), гипотиреоз (6%), гипертиреоз (0,9-2%), легочную токсичность (1-17%), периферическую нейропатию (0,3% в год) и гепатотоксичность (повышение уровня печеночных ферментов - 15-30%, гепатит и цирроз – <3% или 0,6% в год) [2]. При длительном применении амиодарон может вызывать существенное повышение уровня триглицеридов и общего холестерина [10,11]. Кроме того, у 4-9% пациентов, получающих амиодарон, наблюдается серовато-голубоватое окрашивание отдельных участков кожи [10], которое может быть признаком кумуляции препарата [12].

Частота отмены амиодарона вследствие НР составляла в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) около 10% [13]. Риск развития НР повышается при длительном применении и применении в высоких дозах. Через 5 лет лечения частота НР возрастает до 90% [14].

Пожилой возраст является фактором риска развития многих серьезных НР амиодарона, в том числе – дистранции пристем прис

функции щитовидной железы, чрезмерной брадикардии [15,16], легочной токсичности [17] и периферических нейропатий [18].

В связи с высоким риском развития серьезных НР использование амиодарона лицам пожилого возраста в качестве препарата первого выбора не рекомендуется ни в американских (критерии Beers) [19], ни в европейских (критерии START/STOPP) рекомендациях по рациональному применению лекарственных средств у пожилых [20, 21]. Исключение составляют больные с сердечной недостаточностью или со значительной гипертрофией левого желудочка [22]. У пациентов с толщиной стенки левого желудочка >13 мм амиодарон остается единственной фармакотерапевтической опцией [23].

Однако некоторые эксперты рассматривают амиодарон в качестве самого безопасного препарата для фармакологической кардиоверсии при ФП у пожилых лиц [24]. В случае необходимости применения амиодарона его надо назначать в минимальной эффективной дозе, которая у многих пожилых с ФП может составлять 100 мг/сут [18]. В период лечения надо тщательно мониторировать ЧСС (во избежание развития чрезмерной брадикардии) и ЭКГ. При длительном лечении необходим регулярный контроль функции щитовидной железы, рентгенологический контроль легких, а также наблюдение окулиста [15, 16].

Изменения фармакокинетики амиодарона у лиц пожилого возраста представлены в табл. 1.

Амиодарон метаболизируется в печени с участием изоферментов P₄₅₀ (СҮР1А2, 2С9, 2D6, 3A4 и др.), что обусловливает высокий риск лекарственных взаимодействий, наиболее опасными среди которых являются взаимодействия с антикоагулянтами из группы антагонистов витамина К (варфарин) и статинами (ловастатин, симвастатин, аторвастатин) [27]. Одновременное применение амиодарона с варфарином сопряжено с повышенным риском кровотечений, со статинами – миопатий и рабдомиолиза [28]. В период лечения амиодароном также не рекомендуется потребление грейпфрутового сока, так как последний может на 50% повышать площадь под кривой «концентрациявремя» (AUC) препарата [29].

Лекарственные взаимодействия амиодарона могут быть также опосредованы через мембранный транспортер Р-гликопротеин. Считают, что этот механизм лежит в основе взаимодействия с дигоксином, приводящего к повышению концентраций последнего в сыворотке крови и усилению его токсичности [27].

При совместном применении амиодарона с антиаритмическими препаратами других классов, особенно с β-адреноблокаторами и антагонистами кальция, повышается риск развития чрезмерной брадикардии, гипотензии и остановки сердца [28].

Table 1. Changes in the pharmacokinetics of class III anti-arrhythmic drugs in elderly patients [adapted from 25, 26] Таблица 1. Изменения фармакокинетики антиаритмических препаратов III класса у пожилых пациентов [адаптировано из 25, 26]

Лекарственное средство	Путь выведения	T _{1/2}	Объем распре деления (л/кг)	Клиренс плазмы (мл/мин /кг)	Терапевти- ческие концентра- ции (мг/л)	Концен- трации в плазме или AUC (нг/ч/мл)	Снижение дозы у пожилых ^а	Примечание
Амиодарон	Печеночный (100%)	НД	Отсутствие изменений на кг массы	0,53	0,5-2,5	НД	0-47%	Применения у пожилых рекомендуется избегать.
Дронедарон	Печеночный (>85%)	НД	НД	НД	НД	AUC:1.23	Не требуется	Противопоказан пациентам с тяже- лой сердечной недостаточностью (см. текст). По данным производи- теля, у пациентов в возрасте 65 лет и старше, плазменные концентра- ции дронедарона на 23% превы- шают таковые у пациентов более молодого возраста, однако коррек- ция дозы пожилым, в том числе с легкой и умеренной печеночной недостаточностью (клиренс креа- тинина более 30 мл/мин) не рекомендуется.
Дофетилид	Печеночный (>20%) Почечный (78%)	НД	НД	Нет изменений	НД	НД	Коррекция дозы на основании функции почек	Противопоказан при тяжелой почечной недостаточности.
Ибутилид	Печеночный	НД	НД	нд	НД	нд	Не требуется	Вводят однократно только в условиях стационара (повторное введение через 10 мин в случае отсутствия эффекта) при массе тела 60 кг и более в дозе 1 мг, менее 60 кг - 10 мкг/кг.
Соталол	Почечный (>90%)	НД	0,63	0,56	1-3	Cmax:1.60 AUC:1.40	29%	При почечной недостаточности период полувыведения может увеличиваться до 1 сут (в норме – от 7 до 18 ч).
Бретилий	Почечный	НД	НД	НД	НД	НД	Начинать с самой низкой дозы и титровать до получения ответа	При хронической почечной недостаточности Т 1/2 удлиняется до 16-31,5 ч (по сравнению с 10 ч в норме), поэтому дозу препарата следует корригировать.

Другой препарат III класса – дронедарон – был целенаправленно разработан с целью снижения экстракардиальной токсичности амиодарона. Он имеет сходную с амиодароном химическую структуру, но не содержит йода. Отсутствие йода обусловливает меньшую липофильность дронедарона по сравнению с амиодароном и, как следствие, – меньший объем распределения и более низкий потенциал токсичности [30]. Преимуществом дронедарона также является существенно более короткий период полувыведения (1-2 дня), что облегчает его дозирование и применение в нагрузочных дозах. Кроме того, в отличие от подавляющего большинства антиаритмических препаратов доза дронедарона не требует коррекции у пожилых пациентов [26].

В клинических исследованиях частота развития фиброза легких, нарушения функции печени и щитовидной железы при применении дронедарона была аналогична таковой у плацебо [31,32], а риск удлинения интервала QT был ниже, чем при применении амиодарона [33]. Однако применение препарата в широкой медицинской практике показало, что 5-10% пациентов не переносят его из-за желудочно-кишечных побочных эффектов, а в редких случаях он может вызывать поражения легких [34]. В 2011 г. FDA выпустило сообщение по безопасности, в котором указывается на возможную ассоциацию тяжелых поражений печени с применением дронедарона [35], а EMA рекомендовало тщательный мониторинг уровня печеночных ферментов, особенно в первый мес лечения, затем ежемесяч-

но в течение 6 мес, через 9 и 12 мес, и периодически – впоследствии [24]. По эффективности предотвращения рецидивов ФП дронедарон уступает амиодарону [36], а у больных с выраженной сердечной недостаточностью может повышать смертность и число госпитализаций [37-39].

Согласно данным производителя в клиническую программу изучения оригинального препарата дронедарона было включено более 4500 пожилых пациентов, в том числе — более 2000 пациентов 75 лет и старше. Эффективность препарата не отличалась у пожилых и более молодых пациентов [40].

Несмотря на преимущества перед амиодароном с точки зрения безопасности, противопоказания к применению дронедарона включают в себя состояния, часто встречающиеся у больных пожилого возраста, в том числе:

- сердечную недостаточность IV класса по Нью-Йоркской классификации;
- сердечную недостаточность II-III классов по Нью-Йоркской классификации с недавней декомпенсацией;
- атровентрикулярную блокаду 2-3 степени или синдром слабого синусового узла;
- брадикардию;
- удлинение корригированного (с поправкой на ЧСС) интервала QT≥500 мсек;
- тяжелые нарушения функции печени;
- сопутствующий прием препаратов, способных удлинять QT и индуцировать torsades de pointes, в том числе антиаритмических препаратов I и III классов [32].

Дронедарон метаболизируется в печени с участием СҮРЗА4, в связи с чем его применение противопоказано пациентам, принимающим ингибиторы СҮРЗА4 (например, верапамил, дилтиазем, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, циклоспорин, ритонавир) [32]. В период лечения также не следует потреблять грейпфрутовый сок, способный в 2,5 раза повышать максимальные концентрации дронедарона в крови, а также индукторы СҮРЗА4 (рифампицин, фенобарбитал, фенитоин) [34]. Угнетение CYP2D6 и P-гликопротеина под влиянием дронедарона приводит к повышению уровня дигоксина и дабигатрана в сыворотке крови [41]. Предполагают, что взаимодействие с дигоксином могло быть причиной повышенной смертности, наблюдавшейся в исследовании дронедарона PALLAS (Permanent Atrial Fibrillation Outcome Study Using Dronedarone on Top of Standard Therapy) [42]. Πο peзультатам этого исследования применение дронедарона связано с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у следующих подгрупп пожилых лиц: 1) пациентов ≥65 лет с постоянной формой ФП и с коронарной болезнью сердца, сердечной недостаточностью или инсультом в анамнезе и 2) у пациентов ≥75 лет с артериальной гипертензией и сахарным диабетом [39].

По данным органов фармаконадзора США применение дронедарона в реальной медицинской практике ассоциировалось с очень высокой частотой спонтанных сообщений о серьезных НР [41]. На основании результатов мониторинга безопасности в пострегистрационном периоде в инструкцию по применению дронедарона было внесено предостережение о потенциальном взаимодействии с варфарином и необходимости тщательного мониторинга МНО при назначении дронедарона пациентам, получающим этот антикоагулянт [43]. Эксперты рекомендуют соблюдать крайнюю осторожность при назначении дронедарона пожилым и особенно — «самым пожилым» людям [24].

Соталол является неселективным β-адреноблокатором, и в относительно высоких дозах также блокирует калиевые каналы. Он эффективен при желудочковых и суправентрикулярных тахикардиях, в том числе – у пациентов с коронарной болезнью сердца [43]. В отличие от амиодарона он не ассоциируется со снижением смертности и приводит к ухудшению течения желудочковых аритмий у 2-4% пациентов [22]. Наряду с хинидином, флекаинидом и дофетилидом (не зарегистрированы в РФ) соталол относится к антиаритмическим средствам, наиболее часто индуцирующим развитие желудочковых аритмий [24]. Частота аритмии torsades de pointes у пациентов с ФП и другими суправентрикулярными аритмиями в зависимости от дозы препарата колеблется от 0,3 до 3,2% [9]. В связи с проаритмогенным эффектом применения соталола рекомендуется избегать у пациентов с сердечной недостаточностью с выраженной дисфункцией левого желудочка и с факторами риска развития аритмий [22, 45]. Лечение соталолом следует начинать в условиях стационара под контролем гемодинамических эффектов и продолжительности интервала QT на ЭКГ. Особенно тщательный мониторинг требуется пациентам с низкой массой тела или нарушением функции почек [22].

Имеющиеся ограниченные данные позволяют предположить, что эффективность препарата одинакова у пациентов пожилого и среднего возраста. Терапевтический уровень концентраций соталола составляет в среднем 1-3 мг/л, однако у пациентов >70 лет, получавших его для профилактики ФП после операции аортокоронарного шунтирования, НР, требующие отмены препарата, развивались в 50% случаев при концентрациях 0,56 мг/л и 1,33 мг/л в первый и второй послеоперационный день, соответственно [25].

Соталол может вызывать такие же HP, как и другие β -адреноблокаторы. В связи с тем, что он способен кумулировать у больных пожилого возраста среднее

606

Table 2. Changes in the pharmacokinetics of Class IV antiarrhythmic drugs in elderly patients [adapted from 25, 26] Таблица 2. Изменения фармакокинетики антиаритмических препаратов IV класса у пожилых пациентов [адаптировано из 25, 26]

лс	Путь выведения	T _{1/2}	Изменение объема распреде- ления	Клиренс плазмы	Терапев- тические концентра ции (мг/л)	Концентрации в плазме или AUC (нг/ч/мл)	Снижение дозы (%)	Снижение дозы пациен- там с цирро- зом печени
Дилтиазем	Печеночный (>95%) почечный (2-4%)	1	НС	Ţ	0,1-0,4	Css: 1,96 AUC:1,58	0-37%	50%
Верапамил	Печеночный (>85%) почечный (<4%)	1	НД	Ţ	НД	Cmax:1,15 AUC:1,72	18-42	69%

 $T_{1/2}$ – период полувыведения; НД – нет данных; НС – несущественно

расчетное снижение его дозы у пожилых составляет 29% [25]. Дозу соталола также необходимо корректировать на основании функции почек. Препарат практически не метаболизируется в печени (менее 1%) и не влияет на активность изоферментов цитохрома P_{450} , поэтому практически не вступает в фармакокинетические взаимодействия с другими ЛС [9]. Однако следует избегать его одновременного применения с препаратами, удлиняющими интервал QТ.

Ибутилид — препарат для внутривенного введения, структурно сходный с соталолом, но лишенный β-адреноблокирующей активности, его применяют для купирования приступа трепетания или мерцания предсердий. Он также повышает эффективность электрокардиоверсии аритмий, в том числе — рефрактерной персистирующей ФП [46].

Широкое использование препарата ограничивает его способность удлинять интервал QT и высокий риск развития аритмии torsades de pointes [47]. Пируэтная тахикардия развивается примерно у 9% пациентов, хотя в большинстве случаев носит самоограничивающийся характер и не требует электрической кардиоверсии [46]. Доза ибутилида не требует коррекции у пожилых.

Дофетилид применяют преимущественно для поддержания синусового ритма после пароксизма мерцательной аритмии или трепетания предсердий длительностью более 1 нед. Он не противопоказан при сердечной недостаточности и рассматривается в качестве одного из препаратов выбора у пациентов с дисфункцией левого желудочка [48].

По данным производителя эффективность и безопасность дофетилида у пожилых сопоставима с таковой у более молодых.

Дофетилид не повышает смертность [49], однако может вызывать пируэтную тахикардию, частота которой, в зависимости от дозы и характеристик пациента (пол, функция почек и др.), составляет 0,3-4,7% [50]. Лечение препаратом начинают только в условиях стационара.

Дофетилид может вступать во множественные лекарственные взаимодействия. Из-за риска повышения концентраций дофетилида в крови противопоказано его совместное применение с верапамилом, гидрохлоротиазидом, кетоконазолом, циметидином и триметопримом [9]. Его дозу следует корригировать при легкой и среднетяжелой почечной недостаточности, а применение при тяжелой почечной недостаточности противопоказано.

Бретилия тозилат крайне редко применяется в медицинской практике, преимущественно для купирования угрожающих жизни желудочковых аритмий в случае неэффективности других препаратов. Он обладает симпатолитическим действием и часто вызывает выраженную гипотензию и брадикардию [51]. Бретилий может увеличивать токсичность сердечных гликозидов и прессорный эффект норадреналина.

Антиаритмические препараты IV класса (блокаторы кальциевых каналов)

Антиаритмические препараты IV класса (верапамил, дилтиазем) преимущественно применяют для лечения и профилактики суправентрикулярных аритмий, а также для контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий [26]. Они не повышают выживаемость у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с дисфункцией левого желудочка, и противопоказаны для хронического применения у пациентов с нарушением функции левого желудочка, синусового или атриовентрикулярного узла [26]. Оба препарата противопоказаны пациентам с выраженной сердечной недостаточностью (III или IV класс по Нью-Йоркской классификации), выраженной брадикардией (<50 уд/мин) и гипотензией (систолическое АД<90 мм рт.ст.), интоксикацией сердечными гликозидами.

В недавно опубликованном эпидемиологическом исследовании была выявлена ассоциация между применением верапамила/дилтиазема у самых пожилых пациентов (средний возраст 84,4 года, разброс – от 80 до 102 лет) и повышенной смертностью, а также с повышенной частотой госпитализации [52]. Согласно инструкциям по применению препараты IV класса сле-

дует с осторожностью использовать в пожилом возрасте. В критериях Beers и STAR/STOPP не рекомендуется назначать дилтиазем и верапамил пожилым пациентам с хронической сердечной недостаточностью III-IV класса по Нью-Йоркской классификации [19-21]. В версии критериев START/STOPP (2008) назначение блокаторов кальциевых каналов также не рекомендовалось пожилым пациентам с хроническим запором из-за риска его обострения [20], однако из последней версии этих критериев данное положение было изъято в связи с низким уровнем доказательств [21].

Изменения фармакокинетики верапамила и дилтиазема в пожилом возрасте (табл. 2) включают в себя снижение клиренса и увеличение периода полувыведения [26], поэтому стартовую дозу пожилым рекомендуется снижать на 50%, а среднее расчетное снижение дозы у пожилых по сравнению с молодыми составляет для верапамила 26%, дилтиазема –19% [25]. Внутривенно оба препарата следует вводить пожилым более медленно и на протяжении более длительного времени, чем молодым.

При продолжительном внутривенном введении препаратов IV класса необходимо тщательно мониторировать ЭКГ и АД.

При сочетанном применении с β-адреноблокаторами верапамил и дилтиазем могут вызывать брадикардию и нарушение атриовентрикулярной проводимости, в связи с чем применения такой комбинации, особенно у пожилых пациентов, следует избегать [19-21]. Совместное применение внутривенного верапамила с бетаадреноблокаторами допускается только в палате интенсивной терапии под тщательным мониторингом.

Препараты IV класса могут повышать токсичность хинидина [26]. Верапамил повышает плазменные концентрации дигоксина, которые после начала его применения продолжают расти в течение не менее чем 6 дней [25].

Концентрации препаратов IV класса в сыворотке крови могут повышаться в присутствии ингибиторов СҮРЗА4, в том числе грейпфрутового сока [25]. При од-

новременном применении грейпфрутового сока с верапамилом у пациентов со стенокардией наблюдалось нарушение атриовентрикулярной проводимости [25]. В опытах іп vitro верапамил и дилтиазем повышали АUC симвастатина и ловастатина в 3-8 раз [53,54]. При совместном применении со статинами, метаболизирующимися с участием СҮРЗА4 (симвастатин, ловастатин и аторвастатин), препараты IV класса способны повышать риск развития острой почечной недостаточности, гиперкалиемии, инфаркта миокарда и ишемического инсульта [55]. Одновременное применение дилтиазема со статинами, в метаболизме которых участвует СҮРЗА4, повышает риск развития рабдомиолиза [56].

Заключение

Эффективность антиаритмических препаратов у пожилых в целом существенно не отличается от таковой у более молодых пациентов, хотя данные для «очень пожилых» лиц крайне ограничены. Вследствие возрастных изменений фармакокинетики, наличия сопутствующих заболеваний и лекарственных взаимодействий пожилые пациенты более уязвимы в отношении НР лекарственных средств. Применения амиодарона в связи с высоким риском несердечных побочных эффектов у пожилых пациентов рекомендуется избегать, однако другие препараты III класса пожилым также следует назначать с большой осторожностью, а лечение проводить под тщательным мониторингом. Дилтиазем и верапамил не следует применять у лиц пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью III-IV класса по Нью-Йоркской классификации, а также одновременно с β-адреноблокаторами.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- 1. Sviridenko NY, Bokalov SA, Serdyuk SE, et al. The conditions caused by amiodarone, in practice, the cardiologist and endocrinologist. Lechacshii Vrach 2004; 2: 16-20. In Russian (Свириденко Н.Ю., Бокалов С.А., Сердюк С.Е. и др. Состояния, вызванные приемом амиодарона, в практике кардиолога и эндокринолога. Лечащий Врач 2004; 2: 16-20).
- Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. JAMA 2007;298(11):1312-22.
- 3. Kawabata M, Hirao K, Hachiya H, et al. Role of oral amiodarone in patients with atrial fibrillation and congestive heart failure. J Cardiol 2011;58:108-15.
- 4. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Europace 2010;12:1360-420.
- Vamos M, Hohnloser SH. Amiodarone and dronedarone: An update. Trends Cardiovasc Med 2016 Apr
 [Epub ahead of print].
- Claro JC, Candia R, Rada G, et al. Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death. Cochrane Database Syst Rev 2015 Dec 8; (12):CD008093.

- 7. van Erven L, Schalij MJ. Amiodarone: an effective antiarrhythmic drug with unusual side effects. Heart 2010;96:1593-600.
- Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. Circulation 1999;100:2025-34.
- Kalus JS. Pharmacologic management of atrial fibrillation: established and emerging options. J Manag Care Pharm 2009;15(6 Suppl B):S10-8.
- 10. Ahmad S. Amiodarone and lipid disorder [letter]. Arch Intern Med 1995; 155: 1912.
- Pollak PT, Sharma AD, Carruthers SG. Elevation of serum total cholesterol and triglyceride levels during amiodarone therapy. Am J Cardiol 1988; 62: 562-5.
- Zgazarova S, Jedlickova H, Vasku V. Unwanted skin effects of amiodaron. Vnitr Lek 2009;55(10):976-80.
- Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a metaanalysis of randomized controlled trials. Eur Heart J 2009;30:1245-53.
- Herre J, Sauve M, Malone P, et al. Long-term results of amiodarone therapy in patients with recurrent sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. J Am Coll Cardiol 1989;13: 442-9.

Antiarrhythmic drugs in elderly patients Антиаритмические средства у пожилых пациентов

- 15. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. J Cardiovasc Electrophysiol 2010;21:597-605
- Ehrlich C, Tsu LV. Updates in antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation in geriatric patients. Consult Pharm 2015;30(2):82-91.
- Yamada Y, Shiga T, Matsuda N, et al. Incidence and predictors of pulmonary toxicity in Japanese patients receiving low-dose amiodarone. Circ J 2007: 71: 1610-6.
- 18. Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation. N Engl J Med 2007;356:935-41.
- Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatric Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2015;63(11):2227-46.
- Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. Age Ageing 2008;37(6):673-9
- O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing 2015;44(2):213-8.
- 22. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J 2015;36(41):2793-867.
- 23. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation 2013;127(18):1916-26
- Karamichalakis N, Letsas KP, Vlachos K, et al. Managing atrial fibrillation in the very elderly patient: challenges and solutions. Vasc Health Risk Manag 2015;11:555-62.
- Deneer VH, van Hemel NM. Is Antiarrhythmic Treatment in the Elderly Different? A Review of the Specific Changes. Drugs Aging 2011;28(8):617-33.
- Frishman WH, Aronow WS. Pharmacology of Antiarrhythmic Drugs in Elderly Patient. Clin Geriatr Med 2012;28(4):575-615.
- Yamreudeewong W, DeBisschop M, Martin LG, Lower DL. Potentially significant drug interactions of class III antiarrhythmic drugs. Drug Saf 2003;26(6):421-38.
- Kubesova HM, Weber P, Meluzinova H, et al. Benefits and pitfalls of cardiovascular medication in seniors. Wien Klin Wochenschr 2013;125(15-16):425-36.
- Libersa CC, Brique SA, Motte KB, et al. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. Br J Clin Pharmacol 2000; 49: 373-8.
- Tadros R, Nattel S, Andrade JG. Dronedarone: Basic Pharmacology and Clinical Use. Card Electrophysiol Clin 2016;8(2):453-65.
- Rochetaing A, Barbe C, Kreher P. Beneficial effects of amiodarone and dronedarone (SR33589b), when applied during low-flow ischemia, on arrhythmia and functional parameters assessed during reperfusion in isolated rat hearts. J Cardiovasc Pharmacol 2001;38:500-11.
- 32. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. N Engl J Med 2007;357(10):987-99.
- Laughlin JC, Kowey PR. Dronedarone: a new treatment for atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2008;19(11):1220-26.
- 34. De Ferrari GM, Dusi V. Drug safety evaluation of dronedarone in atrial fibrillation. Expert Opin Drug Saf 2012;11(6):1023-45.
- Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: severe liver injury associated with the use of dronedarone (marketed as Multaq). Available at: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm240011.htm. Checked by 12.08.2016.

- 36. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED et al. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2009;54:1089-
- 37. Nattel S. Dronedarone in atrial fibrillation Jekyll and Hyde? (editorial). N Engl J Med 2011;365:2321.
- Chatterjee S, Ghosh J, Lichstein E, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes with dronedarone in patients with atrial fibrillation or heart failure. Am J Cardiol 2012;110(4):607-13.
- Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al, for the PALLAS Investigators. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:2268-76.
- 40. Hohnloser SH, Crijns HJ, van EM, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 2009: 360: 668-78.
- 41. Dale KM, White CM. Dronedarone: an amiodarone analog for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter. Ann Pharmacother 2007;41(4):599-605.
- 42. ElMaghawry M, Farouk M. Dronedarone-digoxin interaction in PALLAS: A foxglove connection? Glob Cardiol Sci Pract 2015;2015:4.
- The Institute for Safe Medication Practices. QuarterWatch: 2010 Quarter 1. Signals for Acetaminophen, dronedarone and Botulinum Toxin Products. Available at: http://www.ismp.org/quarterwatch/2010Q1.pdf. Checked by 12.08.2016.
- Food and Drug Administration. Labeling revision: highlights of prescribing information (Multaq). Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022425s002lbl.pdf. Checked by 12.08.2016.
- 45. Zimetbaum P. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. Circulation 2012;125:381-9.
- 46. Korantzopoulos P1, Letsas KP, Kotsia A, et al. Ibutilide and novel indexes of ventricular repolarization in persistent atrial fibrillation patients. World J Cardiol 2013;5(7):242-6.
- 47. Reiffel JA. Ibutilide as a Torsade de Pointes Stress Test. J Am Coll Cardiol 2016;67(23):2806.
- Naccarelli GV, Wolbrette DL, Khan M, et al. Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: comparative efficacy and results of trials. Am J Cardiol 2003;91(6A):15D-26D.
- Torp-Pedersen C, Møller M, Block-Thomsen PE, et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. N Engl J Med 1999;341(12):857-65.
- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. Circulation 2006;114(7):e257-354.
- 51. Lang ES, Browning K. Ventricular tachyarrhythmias (out-of-hospital cardiac arrests). BMJ Clin Evid 2010:2010
- 52. Wauters M, Elseviers M, Vaes B, et al. Mortality, hospitalisation, institutionalisation in community-dwelling oldest old: The impact of medication. Arch Gerontol Geriatr 2016;65:9-16.
- Azie NE, Brater DC, Becker PA, et al. The interaction of diltiazem with lovastatin and pravastatin. Clin Pharmacol Ther 1998; 64:369-37.
- Watanabe H, Kosuge K, Nishio S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholesterolemia and hypertension. Life Sci 2004; 76:281-202
- 55. Wang YC, Hsieh TC, Chou CL, et al. Risks of Adverse Events Following Coprescription of Statins and Calcium Channel Blockers: A Nationwide Population-Based Study. Medicine (Baltimore) 2016:95(2)2487.
- Lewin JJJ3rd, Nappi JM, Taylor MH. Rhabdomyolysis with concurrent atorvastatin and diltiazem. Ann Pharmacother 2002; 36:1546-9.

About the Authors:

Elena A. Ushkalova – MD, PhD, Professor of Chair of the General and Clinical Pharmacology, People's Friendship University of Russia **Sergey K. Zyryanov** – MD, PhD, Head of Chair of the General and Clinical Pharmacology, People's Friendship University of Russia **Karina E. Zatolochina** – MD, PhD, Teaching Assistant of Chair of the General and Clinical Pharmacology, People's Friendship University of Russia

Anton P. Pereverzev – MD, PhD, Associate Professor of Chair of the General and Clinical Pharmacology, People's Friendship University of Russia

Natalya A. Chukhareva – MD, Junior Researcher, Internal Medicine Department, Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov

Сведения об авторах:

Ушкалова Елена Андреевна – д.м.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии РУДН

Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии РУДН

Затолочина Карина Эдуардовна – к.м.н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии РУДН

Переверзев Антон Павлович – к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии РУДН

Чухарева Наталья Александровна — м.н.с. терапевтического отделения, Научный центр акушерства, гинекологии и перинаталогии им. академика В.И. Кулакова